

Thesis

MUNICH

1967

**Der Ammoniakspiegel im peripheren
Venenblut bei stoffwechselgesunden
Versuchspersonen und Leberzirrhotikern
mit und ohne operativer porto-cavalen
Anastomose und sein Verhalten
nach einer reichlichen Proteinmahlzeit**

ARNO KANTERS

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Der Ammoniakspiegel im peripheren Venenblut bei
stoffwechselgesunden Versuchspersonen und Leber=
zirrhotikern mit und ohne operativer porto-cavaler
Anastomose und sein Verhalten nach einer reich=
lichen Proteinmahlzeit.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Arno Kanters
aus Geldermalsen/Gelderland Niederlande
München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Doz. Dr. med. H.G. Knauff
Koreferent:	Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel
Dekan:	Prof. Dr. med. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung:	7. März 1967
-----------------------------	--------------

Meinen Eltern gewidmet

Meinem Doktorvater Herrn Doz. Dr. med. H. G. Knauff möchte ich hiermit für seine Mühe und tatkräftige Unterstützung herzlich danken.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. Dr. Bodechtel für die Übernahme des Koreferates.

A. Einleitung

B. Methodik

C. Material und Ergebnisse

- 1) Blutammoniak und Eiweißbelastung bei stoffwechselgesunden Normalpersonen
- 2) Blutammoniak bei Leberzirrhotikern
- 3) Blutammoniak bei Leberzirrhotikern nach Eiweißbelastung

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

F. Literaturverzeichnis

5 Abbildungen und 2 Tabellen

A. Einleitung

Im peripheren venösen Blut des Menschen befindet sich in geringen Mengen freier Ammoniak. Im Blut der Vena portae und in dem der ihr zufließenden Venen des Verdauungstraktes ist mehr Ammoniak enthalten. Dieser wird in der Leber im Ornithin-Zyklus mit CO_2 in einem Energieverbrauchenden, von Sauerstoffzufuhr abhängigen Prozeß in Harnstoff überführt. (13,16,24)

Der Ammoniakspiegel im peripheren Venenblut kann somit erhöht sein, wenn entweder die aus der Desaminierung der Aminosäuren anfallende Ammoniakmenge größer ist als die Fähigkeit der Leber den Ammoniak als Harnstoff zu beseitigen, oder aber, wenn diese Fähigkeit nicht ausgenutzt wird.

Ersteres ist der Fall bei Erkrankungen der Leber, die mit Funktionsstörungen des Organs einhergehen wie eine akute schwere Hepatitis oder eine ausgeprägte Leberzirrhose. (6,11,12,17,22,25,27) Das Zweite findet man einerseits, wenn sich infolge eines intrahepatischen Blocks oder einer Vena cava Thrombose ein die Leber umgehender Kollateralkreislauf entwickelt hat, und andererseits, wenn wegen portalen Hochdrucks oder Oesophagusvarizen eine portocavale Anastomose angelegt wurde. (5,9,10,18,21,28) Dann gelangt das NH_3 -reiche Blut der Venen des Verdauungstraktes in die Peripherie, die sich an der Ammoniakbindung beteiligt. (1,2,26)

Bei hoher NH_3 -Belastung des Gehirns infolge Anstiegs des peripheren Blutammoniakspiegels

kommt es in der Regel zu Gedächtnisschwäche, Verwirrtheit, Stupor und schließlich zum Coma. (8, 12, 14, 15, 17, 21, 25) Diese cerebralen Intoxikationsscheinungen gehen meist mit unspezifischen pathologischen Veränderungen im Elektro-Encephalogramm einher. (23)

Übermäßige Proteinzufuhr stellt für die in ihrer Funktion gestörte Leber eine Belastung dar. Es kann hierbei zu einem gefährlichen Anstieg des Ammoniakspiegels im peripheren Venenblut kommen. (5, 7, 10, 23, 28)

Wir wollten feststellen, um welchen Betrag sich der Ammoniakspiegel nach einer reichlichen Proteinmahlzeit verändert und inwieweit diese Veränderung vom Grad des Leberschadens abhängig ist.

Weiterhin fragten wir uns, wie sich der Ammoniakspiegel bei Patienten mit einer operativ angelegten portocavalen Anastomose verhält, vornehmlich, wenn diese Patienten mit Eiweiß belastet werden.

Wir maßen daher bei einer Reihe Stoffwechselgesunder, Leberzirrhotiker mit und ohne portocavalen Anastomose mit einer einheitlichen Methode die Höhe des Ammoniakspiegels im peripheren Venenblut. Wir untersuchten weiterhin die Veränderungen des Blutammoniakspiegels bei oraler Belastung dieser Versuchspersonen mit Protein, unter Berücksichtigung des Schweregrades ihres Leberschadens.

B. Methodik

Der Ammoniakgehalt des Blutes wurde von uns nach der von Fahey angegebenen, in Anlehnung an Seligson und Bessman entwickelten Mikrodiffusionsmethode bestimmt. (7, 19, 20)

Hierbei wird in einem Diffusionsgefäß zu einem ml gesättigter K_2CO_3 -Lösung ein ml frisch gewonnenes Blut gegeben. Anschließend erfolgt eine Rotation der Diffusions-Gefäße, während der sich die Flüssigkeit gleichmäßig über die Gefäßwände ausbreitet.

Der Ammoniak diffundiert dabei aus dem alkalisierten Blut in einen Schwefelsäuretropfen an einem am Verschuß des Gefäßes angebrachten Glasstab.

Nach einer Rotationsdauer von 30 Minuten wird der Glasstab in 1,5 ml verdünntes Nessler-Reagenz, das zuvor in eine Cuvette pipettiert wurde, getaucht und sorgfältig abgespült. 10 Minuten später wird die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 436 m μ im Photometer abgelesen.

Die Berechnung des Blutammoniakgehaltes erfolgte durch Vergleichswerte mit Ammoniumsulfatlösungen bekannter Konzentration.

Das Blut wurde aus der Vena cubitalis entnommen. Es wurden mindestens drei gleichzeitig entnommene Blutproben desselben Patienten bestimmt und deren Mittelwert errechnet.

Bei ca 100 Blutammoniakbestimmungen ergab sich eine durchschnittliche Fehlerbreite von $s=6,5$, was einer Variabilität von $v=5,5\%$ entspricht.

C. Material und Ergebnisse

1) Blutammoniak und Eiweißbelastung bei stoffwechselgesunden Normalpersonen.

Bei 32 mit dieser Methode untersuchten Stoffwechselgesunden fanden wir einen durchschnittlichen NH_3 -Gehalt des peripheren Venenblutes von $47 \mu\text{Mol/l}$. Die Werte schwankten zwischen $29 \mu\text{Mol/l}$ und $65 \mu\text{Mol/l}$. Die Standardabweichung vom Mittelwert betrug $s = 9$ (siehe Abb. Nr. 2 Seite 9).

Wir belasteten 5 Stoffwechselgesunde mit Eiweiß. Den Versuchspersonen wurde morgens nüchtern Cubitalvenenblut entnommen. Dann bekamen sie 1 g Protein pro kg Körpergewicht in Form eines in Wasser suspendierten Milchpulverpräparates (Alestosal), das 25% Kuhmilchproteine enthielt.

Die Patienten nahmen die Mahlzeit innerhalb von 20 bis 30 Minuten zu sich. Die zweite Blutentnahme erfolgte 2 Stunden nach der Mahlzeit. (3,4) Um den zeitlichen Ablauf genauer übersehen zu können, wurden bei einigen Patienten 4 Bestimmungen, nämlich nüchtern und nach 1, 2 und 4 Stunden durchgeführt.

Es ergab sich ein Anstieg des NH_3 -Spiegels im peripheren Venenblut, der nach zwei Stunden seinen Gipfel erreichte und durchschnittlich $10 \mu\text{Mol/l}$ betrug. Nach 4 Stunden lag die Ammoniakkonzentration unter dem Ausgangswert. (siehe Tabelle Nr. 1 und Abbildung Nr. 1 auf Seite 5)

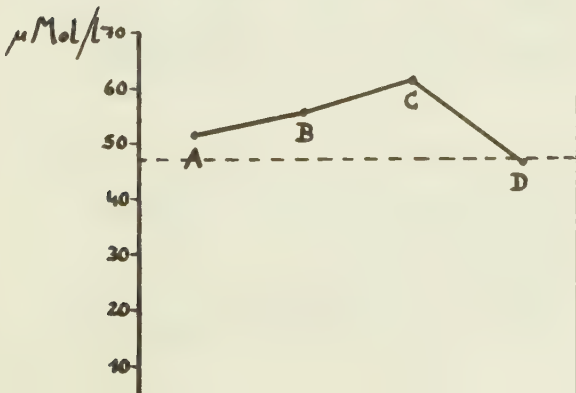
Tabelle Nr. 1

Ammoniakwerte im peripheren Venenblut bei Stoffwechselgesunden nach einer Belastung mit Eiweiß.

nüchtern	1	2	4	Stunden nach Eiweißaufnahme
43		47		
60	63	70		
66		76		
49	58	62	51	
36	43	51	41	
5	3	5	2	Anzahl der Fälle
51	55	61	46	Mittelwerte

Abbildung Nr. 1

Anstieg des Ammoniakspiegels im peripheren Venenblut bei Stoffwechselgesunden nach Eiweißbelastung.
A = nüchtern, B = 1, C = 2, D = 4 St. nach Eiweißgabe
gestrichelt = Mittelwert von 32 Stoffwechselgesunden



2) Blutammoniak bei Leberzirrhose.

Bei 32 Patienten mit Leberzirrhose wurde von uns der Ammoniakgehalt im peripheren Venenblut bestimmt. Bei der Hälfte der Patienten bestand eine operativ angelegte portocavale oder portorenale Anastomose. In den meisten Fällen war die Diagnose auch histologisch gesichert. Wir beurteilten den Schweregrad der Leberschädigung an Hand der Gamma-Globuline, des Prothrombinindex, des Bromsulfaleintestes, des Takatawertes, des Bilirubinspiegels und der Transaminasen. Wir unterteilten die Fälle in die zwei Gruppen der mittelschweren (18 Fälle) und der schweren Leberzirrhosen (14 Fälle). Bei den mittelschweren Leberzirrhosen waren mindestens vier der sechs oben angeführten Labortests deutlich pathologisch. Bei den schweren waren die Gamma-Globuline auf mindestens 30% vermehrt, der Prothrombinspiegel unter 60% abgesunken, es wurden mehr als 30% Bromthalein retiniert, der Takata war unter 60, das Serumbilirubin über 2mg% angestiegen und von den Transaminasen zumindest eine um mehr als 50% der oberen Grenze der Norm vermehrt. Höchstens eine dieser Bedingungen brauchte nicht erfüllt zu sein. Über die Gruppenmittelwerte der einzelnen von uns untersuchten Kollektive informiert Tabelle Nr. 2 auf Seite 7 .

Bei den Patienten mit einer mittelschweren Leberzirrhose lag der durchschnittliche Ammoniakspiegel im peripheren Venenblut mit $56 \mu\text{Mol/l}$ zwar noch im Normalbereich, war aber doch im Verhältnis zum Durchschnitt der Stoffwechselgesunden

Tabelle Nr. 2

Mittelwerte der Laborreaktionen der einzelnen von uns untersuchten Kollektive von Leberzirrhotikern

A = Patienten mit einer mittelschweren Leberzirrhose

B = Patienten mit einer schweren Leberzirrhose

C = Leberzirrhotiker ohne operative Anastomose

D = Leberzirrhotiker mit operativer Anastomose

	A	B	C	D
Anzahl der Fälle	18	14	16	16
Gamma-Globuline in relat. %	27,0	35,5	31,9	30,0
Bromsulfalein in %	31,3	39,1	38,8	30,5
Takata	64	43	55	55
Bilirubin in mg%	1,28	3,40	2,33	2,20
S G O T in Wrob= lewski Einheiten	55,7	86,4	71,7	70,4
S G P T in Wrob= lewski Einheiten	40,9	43,0	48,7	35,1
Prothrombinindex in %	63	48	50	60
NH ₃ in μ Mol/l	56	107	76	81

($47 \mu\text{Mol/l}$) deutlich erhöht. Die Patienten mit und ohne portocavale Anastomose ließen sich nicht unterscheiden.

Bei sämtlichen Fällen mit schwerer Leberzirrhose lagen die Werte für die Ammoniakkonzentration im peripheren Venenblut außerhalb des Normalbereiches, mit einer Ausnahme bei der der Ammoniakwert an der oberen Grenze der Norm lag. Die durchschnittliche Höhe des Ammoniakspiegels dieser Gruppe von Patienten war mit $167 \mu\text{Mol/l}$ mehr als doppelt so hoch wie der der Stoffwechselgesunden. Auch bei diesen schweren Fällen von Leberzirrhose war kein Unterschied zwischen den Operierten und den Nicht-Operierten zu sehen. (siehe Abb. Nr. 2 auf Seite 9)

3) Blutammoniak bei Leberzirrhotikern nach Eiweißbelastung.

Bei 20 Leberzirrhotikern bestimmten wir die Ammoniakkonzentration im peripheren Venenblut am gleichen Tag nüchtern und zwei Stunden nach Einnahme einer wie oben beschriebenen Eiweißmahlzeit. Bei 12 Patienten war eine portocavale oder portorenale Anastomose angelegt.

Wir stellten eine durchschnittliche Erhöhung des Blutammoniakspiegels um $22 \mu\text{Mol/l}$ fest. Das heißt die Erhöhung war gut doppelt so stark, wie die der Versuchspersonen ohne Leberschaden ($10 \mu\text{Mol/l}$, siehe Abbildung Nr. 1).

Abbildung Nr. 2

Ammoniakkonzentration im peripheren Venenblut
bei Stoffwechselgesunden und Leberzirrhotikern.

A = Stoffwechselgesunde (32 Fälle)

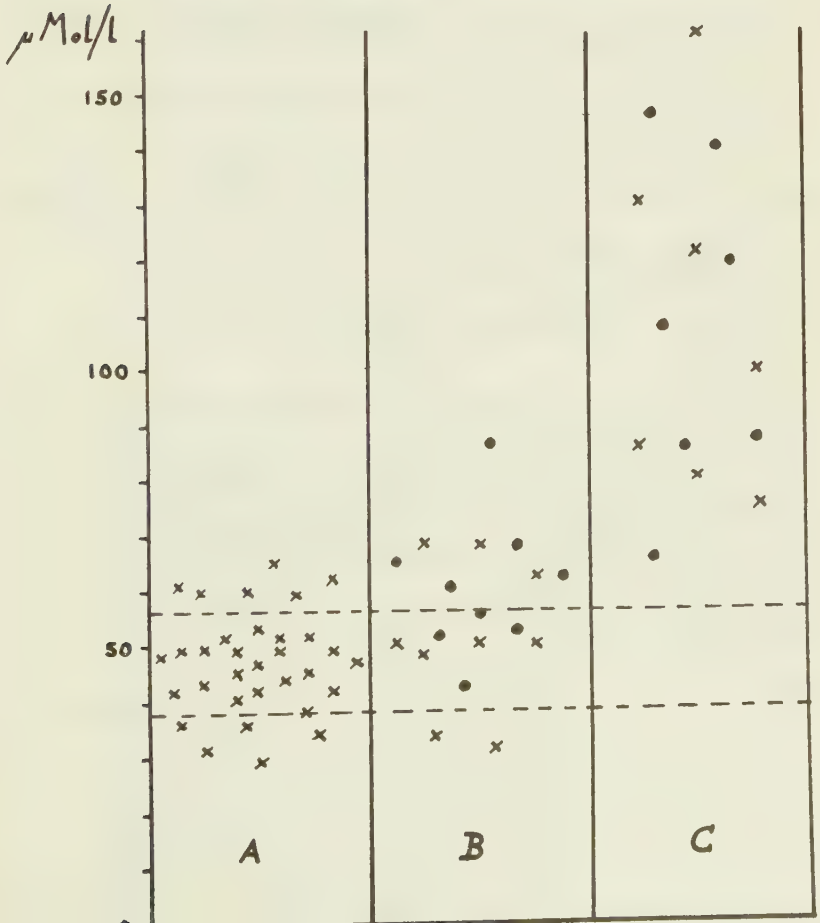
B = Patienten mit mittelschwerer Leberzirrhose (18 Fälle)

C = Patienten mit schwerer Leberzirrhose (14 Fälle)

gestrichelt = $\pm$ Sigma-Bereich der Stoffwechselgesunden

x = Patienten ohne operative Anastomose (16 Fälle)

• = Patienten mit operativer Anastomose (16 Fälle)



Die Leberzirrhotiker mit und ohne operativer Anastomose unterschieden sich im Grad ihres durchschnittlichen Blutammoniakanstieges praktisch nicht (ohne Anastomose $24 \mu\text{Mol/l}$, mit Anastomose $21 \mu\text{Mol/l}$).

Die höheren Nüchternwerte der Patienten mit Shunt-Operation könnten durch eine andere Zusammensetzung des Kollektivs verursacht sein, insofern als bei den Nicht-Operierten nur 2 von 8 Patienten eine schwere Leberzirrhose hatten, wohingegen bei der Gruppe der Operierten dies bei 5 von 12 Versuchspersonen der Fall war. (siehe Abbildung Nr. 3 und Nr. 4 auf Seite 11)

Die Patienten mit einer mittelschweren Leberzirrhose, deren Nüchternwerte alle im Normalbereich waren, zeigten nach der Eiweißmahlzeit sämtlich einen starken Anstieg der Ammoniakkonzentration im peripheren Venenblut (Mittelwert der Konzentrationszunahme $26 \mu\text{Mol/l}$), sodaß mit einer Ausnahme alle 2-Stundenwerte im pathologischen Bereich lagen.

Die Gruppe der Patienten mit schweren Leberzirrhosen hatte schon weit über der Norm liegende Nüchternwerte (Mittelwert $88 \mu\text{Mol/l}$). Nach Eiweißbelastung konnten wir einen durchschnittlichen Anstieg der Blutammoniakkonzentration um $16 \mu\text{Mol/l}$ auf $104 \mu\text{Mol/l}$ registrieren. (siehe Abbildung Nr. 5 auf Seite 12)

Abbildung Nr. 3

Anstieg des Ammoniakspiegels im peripheren Venenblut
nach Eiweißbelastung bei Leberzirrhotikern o h n e
operative Anastomose

Abbildung Nr. 4

Anstieg des Ammoniakspiegels im peripheren Venenblut
nach Eiweißbelastung bei Leberzirrhotikern m i t
operativer Anastomose

Der schraffierte Bereich gibt die Streuung ($\pm s$) eines
Kollektivs von 32 Stoffwechselgesunden wieder.

Die seitlichen Marken geben die Mittelwerte wieder.

Abb. Nr. 3

Abb. Nr. 4

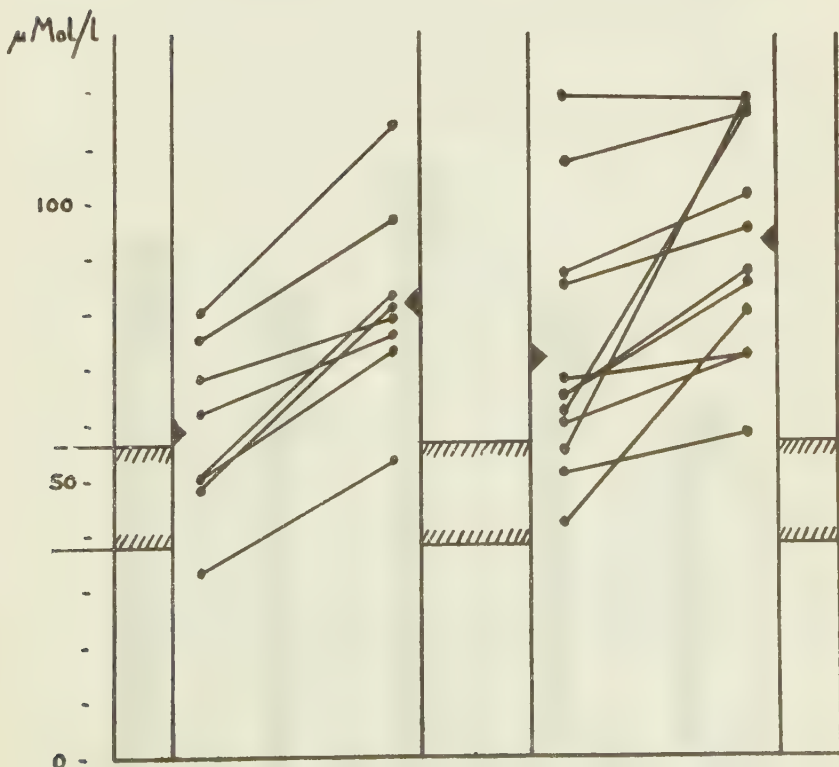
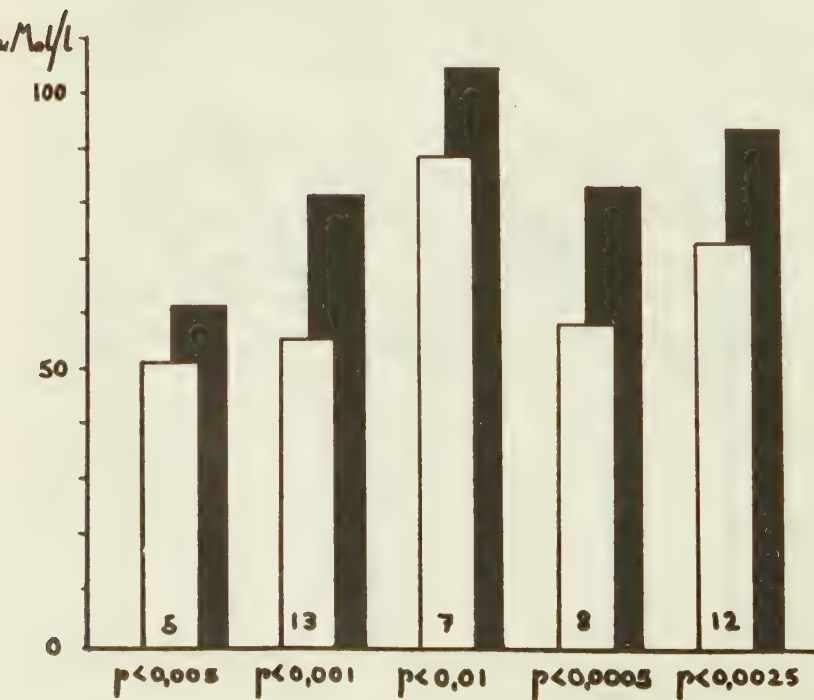


Abbildung Nr. 5

Durchschnittswerte der Ammoniakkonzentration im peripheren Venenblut der verschiedenen von uns untersuchten Personengruppen vor und nach (schwarze Säule) Eiweißbelastung.

1. Stoffwechselgesunde
2. Patienten mit mittelschwerer Leberzirrhose
3. Patienten mit schwerer Leberzirrhose
4. Leberzirrhotiker ohne operative Anastomose
5. Leberzirrhotiker mit operativer Anastomose

Anzahl der Fälle in der Basis der Säulen eingezeichnet
Signifikanzschranken (p) unter den Säulen eingezeichnet.



D. Diskussion

Die von uns angewandte Methode zur Bestimmung des Ammoniaksiegels im Blut war mit einer Variabilität von 5,5% von einer für unsere Zwecke ausreichenden Genauigkeit.

Der von uns an 32 gesunden Versuchspersonen ermittelte Durchschnittswert des Ammoniaksiegels im peripheren Venenblut bei Stoffwechselgesunden lag mit 47 $\mu\text{Mol/l}$ bei einer Schwankungsbreite von 29 $\mu\text{Mol/l}$ bis 65 $\mu\text{Mol/l}$ in dem gleichen Bereich wie die Ergebnisse anderer Autoren. Es werden in der einschlägigen Literatur meist Werte zwischen 20 und 60 $\mu\text{Mol/l}$ genannt. (1,10,15,17,20,22,27) Die Unterschiede sind wohl zu einem großen Teil auf die Verschiedenartigkeit der Bestimmungstechniken zu beziehen. Da sämtliche von uns bearbeiteten Kollektive mit der gleichen Methodik untersucht worden sind, brauchten wir hierauf nicht näher einzugehen.

Belastungen des Stoffwechsels mit N-haltigen Substanzen, um deren Einfluß auf den Blutammoniakspiegel zu studieren, erfolgten schon auf mehrfache Weise. Es wurde eiweißreiche Nahrung zugeführt, intravenös Aminosäuren appliziert oder Ammoniumsulfatsalze verabreicht. (5,7,10,23,28)

Wir bevorzugten für unsere Belastungsversuche die orale Gabe eines mit Wasser angerührten Milchpulverpräparates, das gut vertragen wurde, weil das Präparat ein exaktes Abmessen der Eiweißration ermöglicht, von den Patienten in kurzer Frist ohne Schwierigkeiten zu sich genommen werden konnte und

weil Milchzucker auch von Zirrhotikern gut vertragen werden. Die von uns gewählte Eiweißmenge von 1 gr pro kg Körpergewicht entspricht etwa dem in einer normalen Mittagsmahlzeit mit einem Steak enthaltenen Anteil an Stickstoffsubstanzen.

Ob bei Stoffwechselgesunden bei einer derartigen Belastung ein Anstieg des Ammoniakspiegels im peripheren Venenblut auftritt wird gegensätzlich beurteilt. Wir fanden eine geringe Erhöhung um durchschnittlich $10 \mu\text{Mol/l}$. 4 Stunden nach der Mahlzeit war der Ausgangswert wieder erreicht.

Unsere 32 Patienten mit Leberzirrhose unterteilten wir an Hand von Laborreaktionen in eine Gruppe von Versuchspersonen mit mittelschweren (18 Fälle) und eine Gruppe mit schweren Erkrankungsformen (14 Fälle). Eine Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten war nicht möglich, da die Patienten aus verschiedenen Krankenanstalten stammten.

Da die Fähigkeit der Leber Ammoniak aus dem Blut zu entfernen bei Erkrankungen des Organs relativ lange erhalten bleibt, zeigten die Patienten mit einer mittelschweren Leberzirrhose erwartungsgemäß, bis auf eine Ausnahme, nur eine geringfügige Erhöhung ihres Ammoniakspiegels im peripheren Venenblut. Der Durchschnittswert war mit $56 \mu\text{Mol/l}$ noch im Normalbereich.

Bei den Patienten mit einer schweren Leberzirrhose fanden wir aber regelmäßig (bis auf einen Wert, der an der oberen Grenze der Norm lag) stark erhöhte Werte für den Ammoniakspiegel im peripheren Venenblut. Der Durchschnittswert für diese Gruppe von Versuchspersonen war mit $107 \mu\text{Mol/l}$

mehr als doppelt so hoch, wie der Durchschnittswert der Stoffwechselgesunden ($47 \mu\text{Mol/l}$).

Bei der Hälfte unserer 32 Patienten mit Leberzirrhose war operativ eine portocavale oder portorenale Anastomose angelegt. Die Kollektive der operierten und der nicht operierten Leberzirrhotiker waren, was den Schweregrad ihrer Erkrankung anbetraf, gut miteinander vergleichbar. (siehe Tabelle Nr. 2 auf Seite 7) Bei beiden Patientengruppen war auch das Verhältnis von mittelschweren und schweren Leberzirrhosen gleich, nämlich 9 zu 7 .

Die beiden Gruppen von Versuchspersonen ließen sich nicht an der Höhe ihres Ammoniakspiegels unterscheiden. Die Nicht-Operierten hatten einen Durchschnittswert von $76 \mu\text{Mol/l}$ und die Patienten mit einer operativ angelegten Anastomose einen Durchschnittswert von $81 \mu\text{Mol/l}$.

Bei 20 Patienten mit Leberzirrhose bestimmten wir den Ammoniakspiegel im peripheren Venenblut nüchtern und zwei Stunden nach einer wie oben beschriebenen Eiweißmahlzeit. Bei 12 Patienten war eine portocavale oder portorenale Anastomose angelegt. Wir stellten einen durchschnittlichen Anstieg des Ammoniakspiegels um $22 \mu\text{Mol/l}$ fest.

Bei der Gruppe der Versuchspersonen ohne Shuntoperation zeigte jeder Patient einen etwa gleich hohen Anstieg des Ammoniakspiegels nach Eiweißbelastung, sodaß auf Abbildung 3 auf Seite 11 die Verbindungslinien zwischen Nüchternwerten und Belastungswerten ungefähr in Form paralleler Geraden verlaufen.

Die von uns untersuchten Patienten mit ope-

rativer Anastomose wurden sämtlich wegen schwerer portaler Hypertonie operiert. Die meisten hatten schon eine oder mehrere lebensbedrohende Blutungen aus Oesophagusvarizen hinter sich. Zum Zeitpunkt der Untersuchung, einige Wochen bis vier Jahre nach der Operation, waren bei keinem Zeichen eines Pfortaderhochdruckes feststellbar. Wir müssen somit annehmen, daß bei allen Patienten der Shunt durchgängig war. Doch auch innerhalb der Gruppen mit ähnlichem Schweregrad des Leberschadens zeigten diese Patienten auf Eiweißbelastung hin eine recht unterschiedliche Reaktion. Von den Patienten mit mittelschwerem Leberschaden (7 Fälle) reagierten 4 wie die vergleichbare Gruppe der Nicht-Operierten, nämlich mit einem mäßigen Anstieg des Ammoniakspiegels im peripheren Venenblut. 3 aber ließen eine Verdoppelung des Ammoniakwertes beobachten. Auch bei den schweren Leberzirrhosen (5 Fälle) sahen wir einen derartigen Unterschied. 3 Patienten zeigten zu ihrem stark erhöhten Nüchternwert nach Belastung mit Eiweiß einen weiteren Anstieg des Blutammoniakspiegels, wie wir das auch schon bei den vergleichbaren Nicht-Operierten gesehen hatten. In zwei anderen Fällen aber war der Blutammoniakspiegel im nüchternen Zustand bereits stark erhöht und stieg nach Eiweißgabe nicht weiter an. Auch hier ist nicht klar worauf das Verhalten beruht.

Die einfache Ammoniakbestimmung im peripheren Venenblut ist zur Diagnostik der Leberzirrhose nicht von großem Nutzen, denn bei leichten und mittleren Fällen bleibt der Blutammoniakspiegel

in Bereich des Normalen. Sie ist erst in schweren Fällen wertvoll, um ein drohendes ammoniakalisches Coma abwenden zu können oder ein Coma hepaticum differentialdiagnostisch zu klären und spezifisch behandeln zu können.

Die doppelte Bestimmung des Blutammoniakspiegels - nüchtern und nach Eiweißbelastung - ergab in sämtlichen Fällen von Leberzirrhose, auch bei nur mittelschweren Fällen, ein deutlich vom Normalen abweichendes Bild. Diese Methode könnte danach eine Bereicherung der diagnostischen Möglichkeiten bedeuten.

Weiterhin zeigte sich, daß die Patienten mit einer operativen Anastomose recht unterschiedlich empfindlich auf Eiweißbelastung reagierten. Während einige wie die vergleichbare Gruppe der Nichtoperierten einen mäßigen Anstieg des Ammoniakspiegels im peripheren Venenblut feststellen ließen, fanden wir bei anderen Patienten eine Erhöhung auf etwa das Doppelte des Nüchternwertes. In den letztgenannten Fällen wäre eine besonders strenge Diät zweckmäßig. Um diese Fälle herauszufinden, könnte eine Blutammoniakbestimmung nüchtern und nach Eiweißbelastung sinnvoll sein.

E. Zusammenfassung

1. Wir bestimmten nach der Mikrodiffusionsmethode von Bessman und Seligson den Ammoniakspiegel im peripheren Venenblut bei Stoffwechselgesunden und bei Leberzirrhotikern mit und ohne operativer Ana-

stomose. Bei jeder dieser Patientengruppen wurde der Blutammoniakspiegel im Vergleich nüchtern und nach Eiweißbelastung gemessen.

2. Wir unterteilten unsere Fälle von Leberzirrhosen an Hand von Laborreaktionen in mittelschwere und schwere Erkrankungsformen. Die Ammoniakkonzentration im peripheren Venenblut war bei den mittelschweren Erkrankungen im Verhältnis zu den Stoffwechselgesunden zwar erhöht, aber noch im Normalbereich. Die Patienten mit einer schweren Leberzirrhose zeigten jeweils einen deutlich höheren Ammoniakspiegel.

3. Nach Belastung mit Eiweiß fand sich bei den Stoffwechselgesunden ein geringer Anstieg der Ammoniakkonzentration im peripheren Venenblut. Bei allen Leberzirrhotikern, bei mittelschweren und bei schweren Fällen, ergab sich ein deutlich vom Normalen abweichendes Bild.

4. Die Leberzirrhotiker mit und ohne operativem Shunt ließen sich weder an ihren Nüchternwerten, noch am durchschnittlichen Grad des Anstieges der Ammoniakkonzentration im peripheren Venenblut nach Eiweißgabe unterscheiden. Einige Operierte zeigten aber eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Eiweißgabe.

5. Die einfache Blutammoniakbestimmung scheint uns nur sinnvoll in schweren Fällen von Leberzirrhose, um ein drohendes Ammoniak-Coma abwenden oder spezifisch behandeln zu können. Die doppelte Blutammoniakbestimmung - nüchtern und nach Eiweißbelastung - könnte eine diagnostische Bereicherung bei Lebererkrankungen sein. Weiterhin können mit ihr die Shuntoperierten herausgefunden werden, die einer

besonders strengen Eiweißdiät bedürfen, um einer chronischen Ammoniakintoxikation zu entgehen.

Literaturverzeichnis

- 1 Bessman, S.P., J.E. Bradley: Uptake of ammonia by muscle. Its implication in ammoniagenic coma. *New. Engl. J. Med.* 253, 1143, (1955)
- 2 Bessman, S.P. and A.W. Bessman: The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with a hypothesis for the mechanism of hepatic coma. *J. clin. Invest.* 34, 622, (1955)
- 3 Borgström, B., A. Dahlquist, G. Lundh, J. Sjövall: Studies of intestinal digestion and absorption in human. *J. clin. Invest.* 36, 1521, (1957)
- 4 Crane, C.W., A. Neubauer: Absorption and elimination of ^{15}N after administration of isotopically labelled yeast proteins and yeast proteins hydrolysate to adult patients with coeliac disease. I. Rate of absorption of ^{15}N yeast proteins and hydrolysate. *Brit. med. J.* 1960 II, 815
- 5 Conn, Harold O.: Ammonia tolerance as an index of portal-systemic collateral circulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 41, 97, (1961)
- 6 Bengtsson, J.: Ammonium Tolerance Test. A diagnostic aid in liver diseases. *Acta med. Scand.* 167, 53, (1960)
- 7 Fahey, J.L.: Toxicity and blood ammonia rise resulting from intravenous amino acid administration in man. The protective effect of L-arginine. *J. clin. Invest.* 36, 1647, (1957)

- 8 Fisher C.J., W.W.Falcon: Episodic stupor following portocaval shunt: Observations on etiology and therapy. *New.Engl.J.Med.* 255, 589, (1956)
- 9 Haefely, W., A.Hürlimann, H.Staub: Zur Pathophysiologie des Ammoniakstoffwechsels. Bedeutung der bakteriellen Ureasewirkung im Intestinaltrakt für die Hyperamminoämie bei portocavalem Shunt. *Med. Klinik* 57, 696, (1962)
- 10 Hennrich, G., H.Breuer: Blutammoniakbestimmung nach Biweißbelastung bei portocavalen Anastomosen. *Ärztl.Wschr.* 12, 41, (1957)
- 11 Kirk, E.: Amino acids and Ammonia metabolism in liver diseases. Lewis and Munksgard Copenhagen. 147, (1936)
- 12 Knauff, H.G.: Das Coma hepaticum und seine Behandlung. *MüncH.Med.Wschr.* 105, 27, (1963)
- 13 Krebs, H.A., K.Henseleit: Untersuchung über die Harnstoffbildung im Tierkörper. *Hoppe-Seylers Z. physiol.Chem.* 210, 33 (1932)
- 14 Martini, G.A.: Die Bedeutung des Blutammoniaks für die Entstehung des Lebercomas. *Dtsch.Med. Wschr.* 86, 1351, (1961)
- 15 McDermott, W.V., R.A.Adams: Episodic stupor associated with Eck-Fistula in human with particular reference to metabolism of ammonia. *J.clin.Invest.* 33, 1, (1954)
- 16 Munro, H.N.: Mammalian protein metabolism. Academic Press N.Y. 296, (1964)
- 17 Phear, E.A., B.Ruebner: In vitro production of ammonium and amines by intestinal bacteria in relation of nitrogen toxicity as factor in hepatic coma. *Brit. J.Exper.Path.* 37, 253, (1956)
- 18 Pitzler, K., Reichmann, G.: Über die Bestimmung des Ammoniakspiegels im venösen Blut vor und nach portocavalen Shuntoperation. *Zbl.Chir.* 86, 943, (1961)

- 19Seligson, D., D. Hirahara: The measurement of ammonia in whole blood, erythrocytes and plasma. J. Lab. clin. Med. 49, 962, (1957)
- 20Seligson, S., H. Seligson: A microdiffusion method for the determination of nitrogen liberated as ammonia. J. Lab. clin. Med. 38, 324, (1951)
- 21Sherlock, S., W. H. J. Summerskill, L. P. White and E. A. Phear: Portal systemic encephalopathy, neurological complications of liver disease. Lancet, 267/II, 453, (1954)
- 22Stahl, J.: Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic and therapeutic significance. Ann. Int. Med. 58, 1, (1963)
- 23Stahl, J.: Etudes electroencephalographiques au cours de l'hyperammoniemie provoquée par l'ingestion des sels ammoniacaux et par ingestion protidique chez des cirrhotiques. Presse med. 67, 128, (1959)
- 24Thannhauser, J. S.: Die chemischen Leistungen der normalen Leber für die Vorgänge des intermediären Stoffwechsels. Klin. Wschr. 12, 49, (1933)
- 25Praeger, J. S., G. J. Gabuzda, A. N. Ballou, C. S. Davidson: Blood ammonia concentration in liver disease and liver coma. Metabolism, 3, 99, (1954)
- 26Webster, L. T., G. J. Gabuzda: Ammonia uptake by extremities and brain in hepatic coma. J. clin. Invest. 37, 414, (1958)
- 27Zöllner, N., P. Birk: Die Bestimmung des Blutammoniaks und ihre Ergebnisse bei Leberkrankheiten. Klin. Wschr. 36, 570, (1958)
- 28Zuidema, G. D.: Blood ammonia studies in monkeys before and after porto-caval shunt. Arch. Surg., 85, 152, (1962)

Lebenslauf

Am 11.11.1940 wurde ich als Sohn des Dipl. Chemikers Dr. Robert Clemens Kanters und seiner Ehefrau Johanna geb. Gruissem in Geldermalsen, Provinz Gelderland (Niederlande) geboren. Im Rahmen der Kriegssereignisse kam ich Anfang 1941 mit meinen Eltern nach Deutschland und zwar nach Homberg bei Duisburg. 1945 zogen wir nach Mainzlar bei Gießen, wo ich im Herbst 1946 eingeschult wurde. 1948 wechselten wir unseren Wohnsitz nach Neuwied am Rhein. Ab Ostern 1950 besuchte ich dort das Staatl. Neusprachliche Gymnasium, an dem ich 1959 die Reifeprüfung bestand. Im April des gleichen Jahres begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Bonn. Im Februar 1960 legte ich die naturwissenschaftliche und im August 1961 die ärztliche Vorprüfung ab. Dann setzte ich mein Studium an der Universität München fort. Dort begann ich 1962 an der II. Medizinischen Klinik mit Laboruntersuchungen über den Blutammoniakgehalt als Grundlage zu einer Dissertation. Zum Wintersemester 63/64 kam ich wieder zur Universität Bonn zurück und bestand dort am 19.2.1965 das Staatsexamen. Vom 1.4.65 bis zum 28.2.66 war ich als Medizinalassistent in der chirurgischen Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses in Bonn beschäftigt. Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitätsklinik Bonn.

